

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-128768

(43)Date of publication of application : 09.05.2002

(51)Int.CI.

C07D277/28  
A61K 31/426  
A61K 31/427  
A61K 31/4439  
A61K 31/4709  
A61P 31/04  
C07D417/12  
C07D417/14  
G01N 33/15  
G01N 33/50  
G06F 17/30

(21)Application number : 2000-326655

(71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 26.10.2000

(72)Inventor : OTA TOSHIHARU  
NAKAYAMA KIYOSHI**(54) COMPOUND HAVING MEDICINE DRAINAGE PUMP-INHIBITING ACTION****(57)Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a compound which is useful for preventing and/or treating infectious diseases.

**SOLUTION:** This compound, its salt, or their hydrates is characterized by having partial structures occupying the following sites in the following tolerances and having a *Pseudomonas aeruginosa* medicine discharge pump-inhibiting action (preferably a *Pseudomonas aeruginosa* medicine drainage pump-inhibiting action of  $\leq 40 \mu\text{g/mL}$ ).

No.	Feature	x(Å)	y(Å)	z(Å)	Tolerance(Å)
1	Hydrophobic	6.139	-0.024	1.09	±
2	Hydrophilic	4.519	1.820	-0.28	±7
3	Hydrophobic	-1.722	-0.064	0.81	±7
4	Hydrophilic	-6.636	-1.067	-2.554	±

表1

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]  
[Date of registration]  
[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]  
[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]  
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-128768

(P2002-128768A)

(43)公開日 平成14年5月9日(2002.5.9)

(51)Int.Cl'

C 07 D 277/28

A 61 K 31/426

31/427

31/4439

31/4709

識別記号

F I

C 07 D 277/28

A 61 K 31/426

31/427

31/4439

31/4709

マーク一(参考)

2 G 0 4 5

4 C 0 3 3

4 C 0 6 3

4 C 0 8 6

5 B 0 7 5

審査請求 未請求 請求項の数 7 OL (全 23 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願2000-326655(P2000-326655)

(22)出願日

平成12年10月26日(2000.10.26)

(71)出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72)発明者 太田 敏晴

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第  
一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72)発明者 中山 清

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第  
一製薬株式会社東京研究開発センター内

(74)代理人 100096219

弁理士 今村 正純 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 薬剤排出ポンプ阻害作用を有する化合物

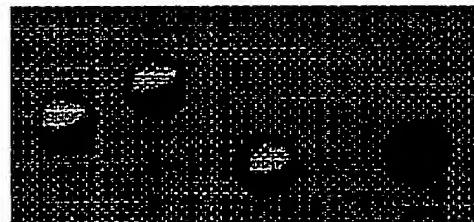
(57)【要約】

【課題】 感染症の予防及び/又は治療に有用な化合物  
を提供する。

【解決手段】 以下の4つのサイトを以下の許容範囲  
内:

【表1】

Site	Feature	x (Å)	y (Å)	z (Å)	Tolerance (Å)
1	Hydrophobic	8.839	-0.324	1.49	2
2	Hydrophobic	4.819	1.836	-0.29	1.7
3	Hydrophobic	-1.722	-0.054	0.89	1.7
4	Negative Ionizable	-8.038	-1.087	-2.554	2



で占有する部分構造を有し、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害  
作用（好ましくは緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性が40  
 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下）を有することを特徴とする化合物、そ  
の塩、又はそれらの水和物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の4つのサイトを以下の許容範囲 \* 【表1】

Site	Feature	x(Å)	y(Å)	z(Å)	Tolerance (Å)
1	Hydrophobic	8.839	-0.324	1.49	2
2	Hydrophobic	4.819	1.836	-0.29	1.7
3	Hydrophobic	-1.722	-0.984	0.89	1.7
4	Negative Ionizable	-8.636	-1.067	-2.554	2

で占有する部分構造を有し、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害作用を有することを特徴とする化合物、その塩、又はそれらの水和物。

【請求項2】 緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性が40 μ※

※ g / mL以下である請求項1に記載の化合物、その塩、又はそれらの水和物。

【請求項3】 下記の一般式(I) :

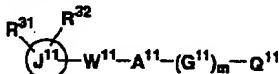
【化1】



〔式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいテロ環基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が互いに結合してそれらが置換するJ<sup>1</sup>の2個の隣接する環構成原子とともに形成する5～7員の飽和又は不飽和の環を示す；R<sup>3</sup>は水素原子、水酸基、又はアルコキシ基を示す；J<sup>1</sup>は5員又は6員の芳香族ヘテロ環を示す；W<sup>1</sup>は-CH=CH-、-C≡C-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>-、-SCH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>-、-CO-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-NHCH-、-CH<sub>2</sub>S-、-CONH-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH=CH-CONH-、及び-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-からなる群から選ばれる基（上記の基の左側がJ<sup>1</sup>の環構成原子に結合する）又は単結合を示す；A<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいフェニレン基、置換基を有していてもよいビリジンジイル基、置換基を有していてもよいフランジイル基、置換基を有していてもよいチオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾフランジイル基、置換基を有していてもよいベンゾ[b]チオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキソゾルジイル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾールジイル基、置換基を有していてもよいビリド[1,2-a]ビリジンジイル基、置換基を有していてもよいキナゾリンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾトリアジンジイル基、置換基を有していてもよい2H-クロメンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オンジイル基、置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オンジイル基、置換基を有していてもよいキノリンジイル基、置換基を有していてもよいチアジアゾロ[3,2-a]ビリジンジイル基、又は置換基

を有していてもよいチアゾロ[3,2-a]ビリミジンジイル基を示す；G<sup>1</sup>は酸素原子、カルボニル基、エチニル基、-CH=N-、-N(R<sup>4</sup>)CO-、-(C<sub>H</sub><sub>2</sub>)-N(R<sup>4</sup>)-CO-、-N(R<sup>5</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-、-CON(R<sup>8</sup>)-、-C(=CHR<sup>10</sup>)-、-C(R<sup>11</sup>)=C(R<sup>12</sup>)-、-NHCO-C(R<sup>13</sup>)-(R<sup>14</sup>)-、-C<sub>ONH</sub>-C(R<sup>15</sup>)-(R<sup>16</sup>)-、又は-CH<sub>2</sub>O(C<sub>H</sub><sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、又は置換基を有していてもよいアルキル基を示す；R<sup>10</sup>はシアノ基、カルボキシル基、又は置換基を有していてもよいアルコキカルボニル基を示す；R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、又は置換基を有置いてもよいアリール基を示すか、あるいはR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>が互いに結合して形成する環を示す；R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、あるいはR<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>が互いに結合して形成するアルキレン基を示す；R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、あるいはR<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>が互いに結合して形成するアルキレン基を示す；qは0～5の整数を示す）を示す；pは0から3の整数を示す；G<sup>2</sup>は置換基を有置いてもよいフェニレン基、置換基を有置いてもよいフランジイル基、置換基を有置いてもよいテトラヒドロフランジイル基、置換基を有置いてもよいビリジンジイル基、置換基を有置いてもよいチアゾリンジイル基、置換基を有置いてもよいイソオキサゾリンジイル基、置換基を有置いてもよい1,3-ジオキソラントジイル基、置換基を有置いてもよいチオフェンジイル基、置換基を有置いてもよいビリミジンジイル基、-C(R<sup>17</sup>)=C(R<sup>18</sup>)-、-[C(R<sup>19</sup>)=C(R<sup>20</sup>)]、-(式中、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、及びR<sup>20</sup>はそれぞれ独立に水素原子、

ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいはR<sup>11</sup>とR<sup>10</sup>とが互いに結合して形成する環、及び／又はR<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>と互いに結合して形成する環を示し、yは0から3の整数を示す）、又は-C(R<sup>21</sup>)(R<sup>22</sup>)-C(R<sup>23</sup>)(R<sup>24</sup>)-(式中、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、及びR<sup>24</sup>はそれぞれ独立に水素原子、フェニル基、又は炭素数1～6のアルキル基を示すか、R<sup>21</sup>とR<sup>22</sup>とが互いに結合して形成する環、及び／又はR<sup>23</sup>とR<sup>24</sup>\*



〔式中、R<sup>21</sup>及びR<sup>22</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を示すか、あるいはR<sup>21</sup>及びR<sup>22</sup>が互いに結合してそれらが置換するJ<sup>11</sup>の2個の隣接する環構成原子とともに形成する6員環を示し；J<sup>11</sup>は5員又は6員の芳香族ヘテロ環を示し；W<sup>11</sup>は-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-、-SCH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>-、-CO-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-、-CONH-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH=CH-CONH-、及び-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-からなる群から選ばれる基（上記の基の左側がJ<sup>11</sup>の環構成原子に結合する）又は単結合を示し；A<sup>11</sup>は置換基を有していてもよいビリジンジイル基、置換基を有していてもよいピリド[1, 2-a]ピリミジンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オノジイル基、置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オノジイル基、置換基を有していてもよいキノリンジイル基、置換基を有していてもよいチアゾロ[3, 2-a]ピリミジンジイル基、又は置換基を有していてもよいチアゾロ[3, 2-a]ピリミジンジイル基を示し；G<sup>11</sup>は酸素原子、カルボニル基、エチニル基、-CH=N-、-N(R<sup>11</sup>)CO-、-N(R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)-、-CON(R<sup>11</sup>)-、-C(=CHR<sup>11</sup>)-、又は-C(R<sup>11</sup>)=C(R<sup>11</sup>)-(式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、及びR<sup>17</sup>はそれぞれ独立に水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示す）を示し；mは0又は1の整数を示し；及びQ<sup>11</sup>は酸性基を示す〕で表される請求項1に記載の化合物、その塩、又はそれらの水和物。

【請求項5】 請求項1ないし4のいずれか1項に記載の化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を含む薬剤排出ポンプ阻害剤。

【請求項6】 請求項1ないし4のいずれか1項に記載の化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの

\*<sup>11</sup>とが互いに結合して形成する環を示す。あるいはR<sup>11</sup>とR<sup>10</sup>とが互いに結合して形成する環を示す）を示し；G<sup>1</sup>は-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-又は単結合を示し；m及びnはそれぞれ独立に0又は1の整数を示し；及びQ<sup>1</sup>は酸性基を示す〕で表される請求項1に記載の化合物、その塩、又はそれらの水和物。

【請求項4】 下記の一般式(II)：  
【化2】

(II)

水和物を有効成分として含む微生物感染症の予防及び／又は治療のための医薬。

【請求項7】 緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を有する化合物をスクリーニングする方法であって、コンピュータプログラムにより、及び／又は実験的な3次元構造解析により被験化合物の部分構造が請求項1に記載の4つのサイトを請求項1に記載の許容範囲内で占有するか否かを判定する工程を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を有し、微生物感染症の予防及び／又は治療に有用な化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】 微生物による感染症の予防や治療のためにこれまで数多くの抗菌薬が開発され、β-ラクタム系（ペニシリン系、セフェム系、モノバクタム系、カルバペネム系、ペネム系）、アミノグリコシド系、キノロン系、マクロライド系、テトラサイクリン系、リファマイシン系、クロラムフェニコールあるいはホスピマイシン等の薬剤が実用化されてきた。一方、臨床における抗菌薬の使用量の増加に伴い、これら抗菌薬に対する耐性菌の出現が顕著になり、感染症治療における重大な問題となっている。

【0003】 耐性菌による感染症の中で、特に難治性あるいは重症感染症例で問題となっている菌種として、緑膿菌及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)を挙げることができる。これらの菌種に対し、治療上有効な抗菌薬は現在限られており、現行の薬剤で将来にわたり治療効果が期待できるか否かは定かではない。特に、薬剤耐性緑膿菌に対しては、特効的に効果が期待できる薬剤は存在しないのが現状である。高齢化あるいは臓器移植、抗癌治療等の高度医療の普及に伴い、特に免疫力の低下した患者において頻発する感染症、いわゆる日和見感染症が医療現場では極めて大きな問題となってきており、上記耐性菌への対策は急務を要する状況である。

【0004】 一方、近年、耐性菌の耐性機構の解析研究によって、細菌の薬剤排出機構として薬剤排出ポンプの

存在が認知されてきた。古くは1980年にLevyのグループによってテトラサイクリン系の抗菌薬を特異的に菌体外に排出するポンプが同定され。(L. McMurry, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 77, 3974, 1980)、テトラサイクリン耐性の主たる要因として注目された。さらに最近の研究によって、大腸菌、緑膿菌、枯草菌、ブドウ球菌、肺炎球菌ならびに淋菌における多剤排出型の薬剤排出ポンプの存在が報告された。なかでも、相同性を有する緑膿菌の薬剤排出ポンプとして現在までに4種の多剤排出型ポンプが報告されており、緑膿菌が本来的に示すところの薬剤低感受性の要因になっていると考えられてきている(K. Pooleら, J. Bacteriol., 175, 73 63, 1993; K. Pooleら, M. Microbiol., 21, 713, 199 6; T. Kohlerら, M. Microbiol., 23, 345, 1997; T. Kohlerら, M. Microbiol., 23, 345, 1997; T. Mineら, Antimicrob. Agents Chemother., 43, 415, 1999)。

【0005】緑膿菌の薬剤排出ポンプは、 $\beta$ -ラクタム、テトラサイクリン、クロラムフェニコールあるいはキノロン系等をはじめとした多種の薬剤を菌体外に排出し、緑膿菌の薬剤耐性に寄与している。この問題を克服するためには、耐性化の要因である薬剤排出ポンプによる耐性化を回避可能な新規骨格を有する抗菌薬を開発するか、あるいは薬剤排出ポンプの機能を阻害することによって既存の抗菌薬を有効にする併用薬を開発することが有効な手段と考えられる。

【0006】近年、ラショナルドラッグデザインは創薬における重要なアプローチとして認識されている。本方法は大きく二つのカテゴリーに分類することができる。一つは標的となる蛋白質等の3次元的情報が解明されている場合に適用される方法であり、そのデータを基にして新規な化合物をデザインしていくものである。この場合、リガンドが結合した状態で結晶構造が解かれていれば、デザインはより容易になる。もう一つの方法は、標的の座標が明らかではない場合に適用する方法である。

この場合、活性を示す化合物とその周辺化合物の構造活\*

\* 性相関、ならびにそれらの3次元構造をもとにモデリングを行い、新しいデザインに活かしていく方法が採用される。

【0007】後者のうち代表的な手法として、例えば下記のプログラム等を用いた方法を挙げることができる: CATALYST<sup>TM</sup> (Greene et al., J. Chem. Inf. Comp. Sci., 1994, 34, 1297-1308), DISCO (Martin Y.C., et al., J. Comp. Aided Mol. Design, 1993, 7, 83-102), COMFA (Cramer R.D., J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5959-5967)。これらのプログラムを用い構造活性相関の情報と構造を入力、解析することで活性発現に必要な条件を示す3次元座標(ファーマコフォア)を得ることができる。正確なファーマコフォアの使用は、デザインの精度を向上させ、効率よく有効な薬剤を獲得するのに大きく貢献する。また、得られたファーマコフォアを用いて化合物の活性予測も行うことができる。最近、このようなアプローチが活発に行われており、例えばWO98/04913にその背景等、また、実施化及び実用化の例について記されている。

#### 【0008】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】本発明者らは、耐性を獲得した緑膿菌を用い、薬剤耐性克服作用の向上を指標にして新規ならびに既知化合物群より耐性克服効果を有する化合物群を選抜し、その誘導体を製造してその活性を鋭意検討した。さらに、誘導体のコンホメーション解析及び活性との関連づけを行う手法を用いることにより、以下の座標で示されるファーマコフォアモデルを構築することに成功し、本ファーマコフォアを満たす化合物が緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を有することを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【0009】すなわち、本発明は、以下の4つのサイトを以下の許容範囲内:

【表2】

Site	Feature	x(Å)	y(Å)	z(Å)	Tolerance (Å)
1	Hydrophobic	8.839	-0.324	1.49	2
2	Hydrophobic	4.819	1.836	-0.29	1.7
3	Hydrophobic	-1.722	-0.964	0.89	1.7
4	Negative Ionizable	-8.836	-1.067	-2.554	2

で占有する部分構造を有し、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害作用を有する化合物、その塩、又はそれらの水和物を提供するものである。

【0010】本発明の好ましい態様によれば、上記化合物、その塩、又はそれらの水和物の緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性(MPC4:緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性とは抗菌剤の菌に対する最小発育阻止濃度を四分の一に

低減するのに必要な薬剤の最低濃度を意味する)は約40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、好ましくは10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、さらに好ましくは1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下である。

【0011】別の観点からは、本発明により、上記の化合物、生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を含む薬剤排出ポンプ阻害剤が提供される。また、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を有する化合物をスクリー

ニングする方法であって、コンピュータプログラムにより、及び／又は実験的な3次元構造解析により被験化合物の部分構造が上記の4つのサイトを上記の許容範囲内で占有するか否かを判定する工程を含む方法が本発明により提供される。

【0012】さらに本発明により、上記スクリーニングにより得られた化合物を含む緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害剤が本発明により提供される。このようにしてスクリー\*



〔式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が互いに結合してそれらが置換するJ<sup>1</sup>の2個の隣接する環構成原子とともに形成する5～7員の飽和又は不飽和の環を示し；R<sup>3</sup>は水素原子、水酸基、又はアルコキシ基を示し；J<sup>1</sup>は5員又は6員の芳香族ヘテロ環を示し；W<sup>1</sup>は-CH=CH-、-C≡C-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>-、-SCH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>-、-CO-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-、-CONH-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH=CH-CONH-、及び-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-からなる群から選ばれる基（上記の基の左側がJ<sup>1</sup>の環構成原子に結合する）又は単結合を示し；A<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいフェニレン基、置換基を有していてもよいビリジンジイル基、置換基を有していてもよいフランジイル基、置換基を有していてもよいチオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾフランジイル基、置換基を有していてもよいベンゾ[ b ]チオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールジイル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾールジイル基、置換基を有していてもよいビリド[ 1, 2-a ]ビリミジンジイル基、置換基を有していてもよいキナゾリンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾトリアゾリンジイル基、置換基を有していてもよい2H-クロメンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オンジイル基、置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オンジイル基、置換基を有していてもよいキノリンジイル基、置換基を有置いてもよいチアジアゾロ[ 3, 2-a ]ビリミジンジイル基、又は置換基を有置いてもよいチアゾロ[ 3, 2-a ]ビリミジンジイル基を示し；G<sup>1</sup>は酸素原子、カルボニル基、エチニル基、-CH=N-、-N(R<sup>4</sup>)CO-、-(C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>4</sup>)CO-、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C(=CHR<sup>10</sup>)-、-C(R<sup>11</sup>)=C

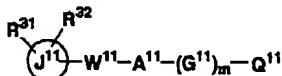
\* ニングされた化合物については、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性（MPC4）が40μg/mL以下、好ましくは10μg/mL以下、さらに好ましくは1μg/mL以下であることを確認することが好ましい。

【0013】上記の4つのサイトを上記の許容範囲内で占有する部分構造を有し、薬剤排出ポンプ阻害作用を有する化合物又はその塩として、下記の一般式（I）：【化3】

(R<sup>11</sup>)<sub>m</sub>-NHCO-C(R<sup>11</sup>)(R<sup>11</sup>)-C(ONH-C(R<sup>11</sup>))(R<sup>11</sup>)-、又は-CH<sub>2</sub>O(C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、又は置換基を有していてもよいアルキル基を示し；R<sup>10</sup>はシアノ基、カルボキシル基、又は置換基を有置いてもよいアルコキシカルボニル基を示し；R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、置換基を有置いてもよいアルキル基、又は置換基を有置いてもよいアリール基を示すか、あるいはR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>が互いに結合して形成する環を示し；R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、あるいはR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>が互いに結合して形成するアルキレン基を示し；R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、あるいはR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>が互いに結合して形成するアルキレン基を示し；qは0～5の整数を示す)を示し；pは0から3の整数を示し；G<sup>2</sup>は置換基を有置いてもよいフェニレン基、置換基を有置いてもよいフランジイル基、置換基を有置いてもよいテトラヒドロフランジイル基、置換基を有置いてもよいビリジンジイル基、置換基を有置いてもよいチアゾリンジイル基、置換基を有置いてもよいイソオキサゾリンジイル基、置換基を有置いてもよい1, 3-ジオキソランジイル基、置換基を有置いてもよいチオフェンジイル基、置換基を有置いてもよいビリミジンジイル基、-C(R<sup>17</sup>)=C(R<sup>18</sup>)-[C(R<sup>19</sup>)=C(R<sup>20</sup>)]、- (式中、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、及びR<sup>20</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、置換基を有置いてもよいアルキル基、又は置換基を有置いてもよいアリール基を示すか、あるいはR<sup>17</sup>とR<sup>18</sup>とが互いに結合して形成する環、及び／又はR<sup>19</sup>とR<sup>20</sup>と互いに結合して形成する環を示し、yは0から3の整数を示す)、又は-C(R<sup>21</sup>)-(R<sup>22</sup>)=C(R<sup>23</sup>)(R<sup>24</sup>)- (式中、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、及びR<sup>24</sup>はそれぞれ独立に水素原子、フェニル基、又は炭素数1～6のアルキル基を示すか、R<sup>11</sup>とR<sup>22</sup>とが互いに結合して形成する環、及び／又はR<sup>13</sup>とR<sup>24</sup>とが互いに結合して形成する環を示す。あるいはR<sup>11</sup>とR<sup>23</sup>とが互いに結合して形成する環を示す)を示し；G<sup>3</sup>は-CH<sub>2</sub>-又は単結合を示し；m及びpはそれぞれ

独立に0又は1の整数を示し；及びQ<sup>11</sup>は酸性基を示す]で表される化合物、その塩、又はそれらの水和物が提供される。

[0014]また、上記の4つのサイトを上記の許容範囲



[式中、R<sup>31</sup>及びR<sup>32</sup>はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を示すか、あるいはR<sup>31</sup>及びR<sup>32</sup>が互いに結合してそれらが置換するJ<sup>11</sup>の2個の隣接する環構成原子とともに形成する6員環を示し；J<sup>11</sup>は5員又は6員の芳香族ヘテロ環を示し；W<sup>11</sup>は-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>-、-SCH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>-、-CO-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-、-CONH-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH=CH-CO-NH-、及び-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-からなる群から選ばれる基（上記の基の左側がJ<sup>11</sup>の環構成原子に結合する）又は単結合を示し；A<sup>11</sup>は置換基を有していてもよいビリジンジイル基、置換基を有していてもよいピリド[1, 2-a]ピリミジンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オン-ジイル基、置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オン-ジイル基、置換基を有していてもよいキノリンジイル基、置換基を有していてもよいチアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジンジイル基、又は置換基を有していてもよいチアゾロ[3, 2-a]ピリミジンジイル基を示し；G<sup>11</sup>は酸素原子、カルボニル基、エチニル基、-CH=N-、-N(R<sup>11</sup>)CO-、-N(R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)-、-CON(R<sup>11</sup>)-、-C(=CHR<sup>11</sup>)-、又は-C(R<sup>11</sup>)=C(R<sup>11</sup>)-(式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、及びR<sup>18</sup>はそれぞれ独立に水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示す)を示し；mは0又は1の整数を示し；及びQ<sup>11</sup>は酸性基を示す]で表される化合物、その塩、又はそれらの水和物が本発明により提供される。

[0015]さらに、本発明により、上記の一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物並びに生理学的に許容されるそれらの塩、あるいはそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む微生物感染症、好ましくは緑膿菌感染症の予防及び/又は治療のための医薬；微生物感染症、好ましくは緑膿菌感染症の予防及び/又は治療方法であって、上記の一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物並びに生理学的に許容されるそれらの塩、あるいはそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の予防及び/又は治療有効量

\* 囲内で占有する部分構造を有し、薬剤排出ポンプ阻害作用を有する好ましい化合物、その塩、又はそれらの水和物として、下記の一般式(II)：

[化4]

(II)

をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；上記の医薬の製造のための上記の一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物並びに生理学的に許容されるそれらの塩、あるいはそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の使用が提供される。

[0016]さらに別の観点からは、抗微生物薬に対して耐性を獲得した微生物を脱耐性化させるための医薬であって、上記の一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物並びに生理学的に許容されるそれらの塩、あるいはそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬；微生物の抗微生物薬に対する感受性を増大させるための医薬であって、上記の一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物並びに生理学的に許容されるそれらの塩、あるいはそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬；微生物の抗微生物薬の作用を増強するための医薬であって、上記の一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物並びに生理学的に許容されるそれらの塩、あるいはそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬；並びに、上記の医薬の製造のための上記の一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物並びに生理学的に許容されるそれらの塩、あるいはそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の使用が提供される。

[0017]また、抗微生物薬に対して耐性を獲得した微生物を脱耐性化させる方法であって、上記の一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物並びに生理学的に許容されるそれらの塩、あるいはそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の有効量を該微生物に接触させる工程を含む方法；抗微生物薬に対する微生物の耐性獲得を阻害する方法であって、上記の一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物並びに生理学的に許容されるそれらの塩、あるいはそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の有効量を該微生物に接触させる工程を含む方法；微生物の抗微生物薬に対する感受性を増大させる方法であって、上記の一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物並びに生理学的に許容されるそれらの塩、あるいはそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の有効量を該微生物に接触させる工程を含む方法；微生物の抗微生物薬に対する感受性を増大させる方法であって、上記の一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物並びに生理学的に許容されるそれらの塩、あるいはそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の有効量を該微生物に接触させる工程を含む方法；

11

法；並びに、抗微生物薬の作用を増強する方法であって、上記の一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物並びに生理学的に許容されるそれらの塩、あるいはそれらの水和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。上記一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物並びに生理学的に許容されるそれらの塩、あるいはそれらの水和物からなる群から選ばれる物質は、通常、1又は2種以上の抗微生物薬と同時に、別々に、又は経時に投与される。

10 12

\*は、その部分構造が下記の4つのサイトを下記の許容範囲内で占有することを特徴としている。すなわち、本発明により提供される化合物は、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を發揮するための共通のファーマコフォアとして、下記の4つのサイトからなるファーマコフォアを有している。サイト1から3は疎水性のFeatureを示し、サイト4は陰性にイオン化できる(酸性基)Featureを示す。これらFeatureの定義については以下の論文、また論文中の引用文献に掲載されている(J. Chem. Inf., and Comp. Sci., 34, 1297-1308)。

【0018】

【発明の実施の形態】本発明により提供される化合物 \*

【0019】

【表3】

Site	Feature	x(Å)	y(Å)	z(Å)	Tolerance(Å)
1	Hydrophobic	8.839	-0.324	1.49	2
2	Hydrophobic	4.819	1.836	-0.29	1.7
3	Hydrophobic	-1.722	-0.964	0.89	1.7
4	Negative Ionizable	-8.636	-1.067	-2.554	2

【0020】上記ファーマコフォアにおいて、より具体的には、疎水性のFeatureとは、化合物の部分構造中、疎水性置換基が占有する位置を表す。疎水性置換基とは、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、又はハロゲン原子等の官能基を示すが、これらに限定されることはない。酸性基サイトとは、化合物の部分構造中、酸性基が占有する位置を表す。

【0021】サイト1を占有する置換基としては、例えば、アルキル基、アリール基、ヘテロ環基、又はハロゲン原子等を挙げることができるが、アルキル基、アリール基、又はヘテロ環基が好ましい。これらの基はさらに1又は2以上の置換基を有していてもよい。サイト2を占有する置換基としてはアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、又はハロゲン原子等を挙げることができるが、アリール基又はヘテロ環基が好ましい。これらの基はさらに1又は2以上の置換基を有していてもよい。

【0022】サイト3を占有する置換基としてはアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、又はハロゲン原子等を挙げることができるが、アリール基又はヘテロ環基が好ましい。これらの基はさらに1又は2以上の置換基を有していてもよい。サイト4を占有する酸性基の種類は特に限定されず、環状または非環状の置換基、あるいはそれらの組み合わせのいずれでもよい。酸性基はさらに1又は2以上の置換基を有していてもよい。

【0023】本明細書において用いられる用語の意味は以下のとおりである。「アルキル基」又はアルキル部分を含む置換基(例えばアルコキシ基など)におけるアルキル部分は、特に言及しない場合には、直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよい。

アルキル基は、特に言及しない場合には、炭素数1から8個、好ましくは1から6個程度であり、これを「低級」と呼ぶ場合もある。より具体的には、アルキル基として、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、イソブロピル基、シクロブロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロブチル基、シクロブロピルメチル基、n-ベンチル基、イソベンチル基、ネオベンチル基、シクロベンチル基、1,1-ジメチルブロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、シクロヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基などを挙げることができる。「ハロゲン原子」という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。

【0024】アリール基としては、炭素数5から14のアリール基、好ましくは炭素数5から10のアリール基(例えば、ベンゼン環、ナフタレン環)を挙げることができる。アリール環は単環又は縮合環のいずれでもよい。ヘテロ環基としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1~4個有し、環を構成する総原子数が3~10のヘテロ環の残基を用いることができる。ヘテロ環は単環又は縮合環のいずれでもよい。ヘテロ環基を構成するヘテロ環としては、例えば、フラン環、ジヒドロフラン環、テトラヒドロフラン環、ピラジ環、ジヒドロピラジ環、テトラヒドロピラジ環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、クロメン環、クロマニン環、イソクロマニン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、ピロール環、ピロリン環、ピロリジン環、イミダゾール環、イミダゾリン環、イミダゾリジン環、ピラゾール環、ピラゾリン環、ピラゾリジン環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリジンオキシド

40

50

環、ビペリジン環、ピラジン環、ピペラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、インドリジン環、インドール環、インドリン環、イソインドール環、イソインドリン環、インダゾール環、ベンゾイミダゾール環、プリン環、キノリジン環、キノリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、ブテリジン環、オキサゾール環、オキサゾリジン環、イソキサゾール環、イソキサゾリジン環、チアゾール環、ベンゾチアゾール環、チアジリジン環、イソチアゾール環、イソチアゾリジン環、ジオキサン環、ジチアソーン環、モルホリン環、チオモルホリン環、フタルイミド環などを挙げることができる。

【0025】また、それぞれのサイトを連結する構造部分をリンカーと称するがこのリンカーは、例えば炭素原子、水素原子、酸素原子、窒素原子、硫黄原子などを構成元素とし、化合物の部分構造をそれぞれのサイトに収めるために必要な長さを有するが、その種類は特に限定されない。具体的には、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2C(H_2)CH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-CH=CCH-CO-$ 、及び $-CH_2OCH_2-$ からなる群から選ばれるリンカー、又はこれらのリンカーの組み合わせを含むリンカーを挙げができる。なお、上記のリンカーのうちには幾何異性のあるものもあるがそれらはいずれのものであってもよい。

【0026】本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、その官能基が1又は2個以上の置換基を有していてもよいことを意味する。置換基の個数、種類、及び置換位置は特に限定されず、2種以上の置換基が存在する場合にはそれらは同一でも異なっていてもよい。置換基としては、例えば、アルキル基；アルケニル基（好ましくは炭素数2～8、より好ましくは炭素数2～6、特に好ましくは炭素数2～5であり、例えば、ビニル基、アリル基、2-ブテン基、3-ベンテン基など）、アルキニル基（好ましくは炭素数2～8、より好ましくは2～6、特に好ましくは2～5であり、例えば、プロパルギル基、3-ベンチニル基など）、アリール基（好ましくは炭素数6～14、より好ましくは炭素数6～12、特に好ましくは炭素数6～10であり、例えば、フェニル基、ナフチル基など）、アラルキル基（好ましくは炭素数7～15、好ましくは炭素数7～13、より好ましくは炭素数7～11、さらに好ましくは炭素数7～9であり、例えば、ベンジル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、2-フェニルエチル基、ナフチルメチル基など）、アミノ基、置換アミノ基（好ましくは炭素数0～16、より好ましくは炭素数0～12、特に好ましくは炭素数0～8であり、例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチル

アミノ基、ジベンジルアミノ基など）、アルコキシ基（好ましくは炭素数1～8、より好ましくは炭素数1～6、特に好ましくは炭素数1～4であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、ブトキシ基など）、アリールオキシ基（好ましくは炭素数6～14、より好ましくは炭素数6～12、特に好ましくは炭素数6～10であり、例えば、フェニルオキシ基、2-ナフチルオキシ基など）、アシル基（好ましくは炭素数1～14、より好ましくは炭素数1～12、特に好ましくは炭素数1～10であり、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、ホルミル基、ビバロイル基など）、アルコキシカルボニル基（好ましくは炭素数2～9、より好ましくは炭素数2～7、特に好ましくは炭素数2～5であり、例えば、メトキカルボニル基、エトキシカルボニル基など）、アリールオキシカルボニル基（好ましくは炭素数7～15、より好ましくは炭素数7～13、特に好ましくは炭素数7～11であり、例えば、フェニルオキシカルボニル基など）、アシルオキシ基（好ましくは炭素数2～15、より好ましくは炭素数2～13、特に好ましくは炭素数2～11であり、例えば、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基など）、アシルアミノ基（好ましくは炭素数2～15、より好ましくは炭素数2～13、特に好ましくは炭素数2～11であり、例えば、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基など）、アルコキシカルボニルアミノ基（好ましくは炭素数2～9、より好ましくは炭素数2～7、特に好ましくは炭素数2～5であり、例えば、メトキシカルボニルアミノ基など）、アリールオキシカルボニルアミノ基（好ましくは炭素数7～15、より好ましくは炭素数7～13、特に好ましくは炭素数7～11であり、例えば、フェニルオキシカルボニルアミノ基など）、スルホニルアミノ基（好ましくは炭素数1～14、より好ましくは炭素数1～12、特に好ましくは炭素数1～10であり、例えば、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基など）、スルファモイル基（好ましくは炭素数0～14、より好ましくは炭素数0～12、特に好ましくは炭素数0～10であり、例えば、スルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、フェニルスルファモイル基など）、カルバモイル基（好ましくは炭素数1～14、より好ましくは炭素数1～12、特に好ましくは炭素数1～10であり、例えば、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基など）、アルキルチオ基（好ましくは炭素数1～8、より好ましくは炭素数1～6、特に好ましくは炭素数1～4であり、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基など）、アリールチオ基（好ましくは炭素数6～14、より好ましくは炭素数6～12、特に好ましくは炭素数6～10であり、例えば、フェニルチオ基など）、スルホニル基（好ましくは炭素数1～14、より好ましくは炭素数1～12、特に好ましくは炭素数1～10である）。

り、例えば、メシル基、トシリル基など)、スルフィニル基(好ましくは炭素数1~14、より好ましくは炭素数1~12、特に好ましくは炭素数1~10であり、例えば、メタヌルフィニル基、ベンゼンスルフィニル基など)、ウレイド基(好ましくは炭素数1~14、より好ましくは炭素数1~12、特に好ましくは炭素数1~10であり、例えば、ウレイド基、メチルウレイド基、フェニルウレイド基など)、リン酸アミド基(好ましくは炭素数1~14、より好ましくは炭素数1~12、特に好ましくは炭素数1~10であり、例えば、ジエチルリン酸アミド、フェニルリン酸アミドなど)、ヒドロキシ基、メルカブト基、ハロゲン原子、シアノ基、スルホ基、カルボキシル基、ニトロ基、オキソ基、ヒドロキサム酸基、スルフィノ基、ヒドラジノ基、ヘテロ環基などが挙げられる。これらの置換基は、さらに上記に例示した置換基を1又は2個以上有していてもよい。

【0027】上記のファーマコフォアを有する化合物として上記の一般式(I)又は(II)で表される化合物を挙げることができる。上記の式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が示すアルキル基としては、炭素数1から8の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基、好ましくは炭素数1から5の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、n-ブロビル基、イソブロビル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、又はn-ベンチル基など)、あるいは炭素数3から8の環状アルキル基、好ましくは炭素数3から5の環状アルキル基(例えば、シクロプロビル基、シクロブチル基、又はシクロペンチル基など)を挙げることができる。環状アルキル基の環上には、例えばアルキル基、ハロゲン原子などが置換していてもよい。

【0028】R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が示すアリール基としては、炭素数5から14のアリール基を示し、好ましくは炭素数5から10のアリール基(例えば、ベンゼン環、ナフタレン環)を挙げができる。アリール基の環上にアルキル基、水酸基、ハロゲン原子などが置換していてもよい。R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が示すヘテロ環基としては、環構成原

子数が3から8個、好ましくは3から6個のヘテロ環基を用いることができ、飽和、部分飽和、又は芳香環のいずれでもよい。ヘテロ環基に結合する置換基としては、例えばtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などを挙げができる。

【0029】R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が結合して形成する環は、飽和、部分飽和、又は縮合芳香環のいずれでもよく、好ましくは6員環であり、その環上には1又は2個以上の置換基が存在していてもよい。例えば、両者が結合して縮合ベンゼン環、縮合ビリジン環、縮合テトラヒドロビリジン環を形成するか、あるいは両者が結合してテトラメチレン基、ブタモノエニレン基、ブタジエニレン基又はアザブタジエニレン基などを形成することができる。環上にはハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、炭素数1~3のアルキル基などが置換していてもよい。R<sup>1</sup>としては水素又は水酸基が好ましい。

【0030】J<sup>1</sup>が示す5員又は6員の芳香族ヘテロ環としては、硫黄原子、窒素原子、及び酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個含む芳香族ヘテロ環であればその種類は限定されないが、例えば、下記の式(III)：

【化5】

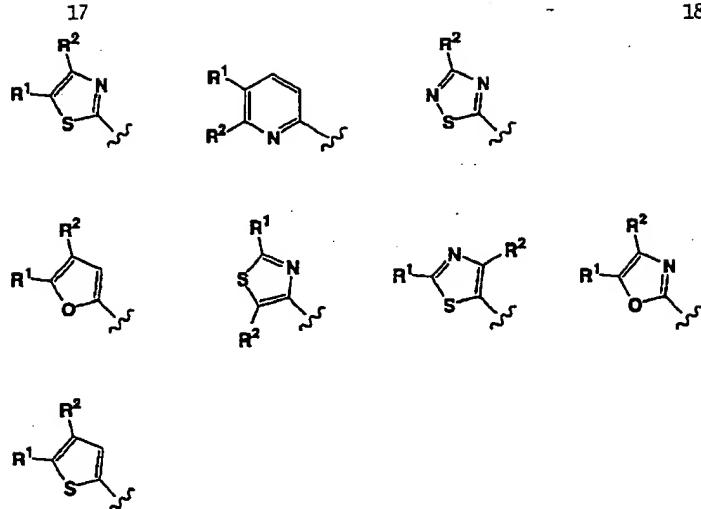


(III)

(式中、X、Y、及びZはそれぞれ独立に硫黄原子、窒素原子、酸素原子、又は炭素原子を示すが、X、Y、及びZのうち少なくとも1つは硫黄原子、窒素原子、及び酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を示し；kは0又は1を示す)で表される芳香族ヘテロ環が好ましく、さらに好ましくは下記に示される芳香族ヘテロ環を用いることができる。

【0031】

【化6】



【0032】W<sup>1</sup>としては、好ましくは-CH<sub>2</sub>O-、-CH=CH-、又はエチニル基を用いることができ、A<sup>1</sup>としては、置換基を有していてもよいフェニレン基、置換基を有していてもよいビリジンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾフランジイル基、置換基を有していてもよいベンゾ[<sup>b</sup>]チオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールジイル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾールジイル基、置換基を有していてもよい4-オキソーピリド[1, 2-a]ビリミジンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾ[b]チオフェンジイル基、又は置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オンジイル基、又は置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オンジイル基が好ましい。これらの環状の2価基の結合位置は特に限定されず、環構成炭素原子のうちの任意の2個で結合することができる。例えば、フェニレン基としては、p-フェニレン基、m-フェニレン基、又はo-フェニレン基のいずれでもよい。

【0033】A<sup>1</sup>が示す二価の環状基の環上に存在可能な置換基の種類、個数、及び存在位置は特に限定されないが、置換基として、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基（例えば、上記に説明した炭素数1から8のアルキル基、好ましくは炭素数1から5のアルキル基であり、置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、アルキルオキシ基などを挙げることができる）、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいアリキレンフェニル基、置換基を有していてもよいアリキレンビリジル基、水酸基、又はアミノ基などを挙げることができ、より好ましくはハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、水酸基、又はアミノ基などを用いることができる。

【0034】G<sup>1</sup>としては、-N(R<sup>4</sup>)-CO-、-C O-N(R<sup>9</sup>)-、-C(R<sup>11</sup>)=C(R<sup>12</sup>)-が好ましく、A<sup>1</sup>が置換基を有するフェニレン基又は置換基を有するビリジンジイル基の場合、これらの基は特に好ましい。また、A<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいベンゾフ

20

30

40

50

ランジイル基、置換基を有していてもよいベンゾ[b]チオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールジイル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾールジイル基、置換基を有していてもよい4-オキソーピリド[1, 2-a]ビリミジンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オンジイル基、又は置換基を有していてもよいアザキノリン-4-オンジイル基の場合には、G<sup>1</sup>が-C(R<sup>11</sup>)=C(R<sup>12</sup>)-であるか、又はRが0であることが好ましい。

【0035】pは0から3を示すが、A<sup>1</sup>が置換基を有するフェニレン基又は置換基を有するビリジンジイル基の場合にはpが0又は1であることが好ましい。Aが置換基を有していてもよいベンゾ[b]チオフェンジイル基、置換基を有していてもよいベンゾオキサゾールジイル基、置換基を有していてもよいベンゾチアゾールジイル基、置換基を有していてもよい4-オキソーピリド[1, 2-a]ビリミジンジイル基、置換基を有置いてもよいキノリン-4-オンジイル基、又は置換基を有置いてもよいアザキノリン-4-オンジイル基の場合にはpが0であることが好ましい。

【0036】また、A<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいベンゾフランジイル基、置換基を有置いてもよいベンゾ[b]チオフェンジイル基、置換基を有置いてもよいベンゾオキサゾールジイル基、置換基を有置いてもよいベンゾチアゾールジイル基、置換基を有置いてもよい4-オキソーピリド[1, 2-a]ビリミジンジイル基、置換基を有置いてもよいキノリン-4-オンジイル基、又は置換基を有置いてもよいアザキノリン-4-オンジイル基の場合、p及びnがともに0であることが好ましい。

【0037】G<sup>1</sup>が置換基を有置いてもよいフェニレン基を示す場合、ベンゼン環上の好ましい置換基として、例えば、-CH<sub>2</sub>OH、-COR<sup>c</sup> [R<sup>c</sup>は-NH

(R<sup>4</sup>) 又は-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>) (R<sup>4</sup>は水素原子又はアルキル基を示し、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合してアルキレン基を示す) ]、又は-CH<sub>2</sub>COR<sup>7</sup> [R<sup>7</sup>は水酸基、アルコキシ基、-NH(R<sup>4</sup>)、又は-N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>) (R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は前記と同義である) ]、あるいはアミノエトキシ基、ヒドロキシエトキシ基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アシルオキシ基、水酸基、アルキル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、又はシアノ基などを挙げることができる。

【0038】G<sup>1</sup>が-C(R<sup>11</sup>)(R<sup>21</sup>)-C(R<sup>21</sup>)(R<sup>24</sup>)-を表す場合、R<sup>21</sup>とR<sup>24</sup>とが互いに結合して形成する環、R<sup>21</sup>とR<sup>24</sup>とが互いに結合して形成する環、又はR<sup>21</sup>とR<sup>24</sup>とが互いに結合して形成する環は飽和又は不飽和のいずれでもよく、硫黄原子、窒素原子、及び酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1又は2個以上含んでいてもよい。また、環上には1又は2個以上の置換基(例えばアルキル基)を有していてもよい。

【0039】Q<sup>1</sup>が示す酸性基の種類は特に限定されず、環状又は非環状の置換基、あるいはそれらの組み合せのいずれでもよい。例えば、低級アルコキシ基、水酸基、カルボキシル基、N-シアノカルボキサミド基、フッ素原子を1~3個有するメタンスルホニルアミド基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、-CONH-(5-テトラゾリル)基、置換基を有していてもよい5-テトラゾリル基、置換基を有していてもよい1, 2, 3-トリアゾリル基、置換基を有していてもよい2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニル基、置換基を有していてもよい4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-5-イリデニル基、置換基を有していてもよい5-オキソ-4-テトラゾリル基、置換基を有していてもよい3-(5-オキソ)-[1, 2, 4]オキサジアゾリジニル基、置換基を有していてもよい2-(3, 5-ジオキソ)-[1, 2, 4]オキサジアゾリジニル基、置換基を有していてもよい5-(3-オキソ)-[1, 2, 4]オキサジアゾリジニル基、又は置換基を有していてもよい3-(5-オキソ)-[1, 2, 4]イソオキサゾリジル基などを挙げることができ、より好ましくは、カルボキシル基、N-シアノカルボキサミド基、フッ素原子を1~3個有するメタンスルホニルアミド基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、-CONH-(5-テトラゾリル)基、又は置換基を有していてもよい5-テトラゾリル基などを挙げができる。

【0040】一般式(II)で表される化合物において、R<sup>11</sup>、R<sup>21</sup>、J<sup>11</sup>、m<sup>1</sup>及びQ<sup>11</sup>は、それぞれ上記のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、J<sup>1</sup>、m<sup>1</sup>及びQ<sup>1</sup>で説明したものを好適に用いることができる。W<sup>11</sup>としては、好ましくは-CH<sub>2</sub>O-、-CH=CH-、又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>を用いることができる。

でき、A<sup>11</sup>としては、置換基を有していてもよいビリジンジイル基、置換基を有していてもよい4-オキソービリド[1, 2-a]ビリミジンジイル基、置換基を有していてもよいキノリン-4-オンジイル基、又はアザキノリン-4-オンジイル基が好ましく、環上の置換基としては、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ基、又はアミノ基などが好ましい。G<sup>11</sup>としては、-N(R<sup>13</sup>)-CO-、-CO-N(R<sup>13</sup>)-、又は-C(R<sup>13</sup>)=C(R<sup>13</sup>)- (式中、R<sup>13</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>及びR<sup>18</sup>はそれぞれ独立に水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示す)が好ましいが、m<sup>1</sup>が0である場合も好ましい。

【0041】ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>11</sup>及びR<sup>21</sup>はサイト1を占有する部分構造であり、J<sup>1</sup>及びJ<sup>11</sup>はサイト2を占有する部分構造であり、A<sup>1</sup>及びA<sup>11</sup>はサイト3を占有する部分構造であり、Q<sup>1</sup>及びQ<sup>11</sup>はサイト4を占有する部分構造に該当する。占有するとは、各構造自体あるいは各構造(置換基)を構成する原子が、サイトとして規定される球体内の空間において任意の座を占めることを意味する。

【0042】上記ファーマコフォアを用いることにより、任意の化合物について緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を有するか否かを判別することができる。また、コンホーメーションを発生させた化合物ライブラリーを用いて上記ファーマコフォアモデルを適用したスクリーニングを行うことにより、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害作用を有する化合物を選抜することができる。さらに、架空の化合物群を用いて同様にコンホーメーションを算出後、上記ファーマコフォアとのドッキングスタディを行うことにより、仮想の化合物を創製することができ、創製された化合物を実際に合成して緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を検定することにより、有用な医薬を創製することができる。これらの技術の2以上を適宜組み合わせることによって、より強い緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を有する化合物を見出すことができる。

【0043】化合物の重ねあわせはCATALYST (Greene et al., J. Chem. Inf. Comp. Sci., 1994, 34, 1297-1308; Molecular Simulation Inc.社よりソフトウェアが市販されている)等のドッキング機能を有するソフトウェアを用いることにより、効率的に行うことができるが、マニュアルでも行うことができる。CATALYSTを用いたファーマコフォアの創製については、例えば、国際公開WO/04913などに具体的な手法が詳細に開示されている。ファーマコフォアに適合する化合物とは、一般的に、化合物がファーマコフォアに最適に重ね合わされた場合に、それぞれのサイトに対してそのサイトのFeatureに一致する部分構造中の構成原子がそのサイトから0.5~3Å以内に入る化合物である。化合物の部分構造が上記ファーマコフォアの4つのサイト全てにおいて上記許容範囲内(サイト1及びサイト4については2Å、サイト2及

21

びサイト3については1、7 Å以内)で占有する化合物は緑膿菌薬剤排出ポンプを阻害する作用を有しており、感染症の予防及び/又は治療を行うに際して抗菌剤との併用効果が期待できる。一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物は緑膿菌薬剤排出ポンプを阻害する作用を有する化合物として、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害剤のほか、感染症の予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として用いることができる。

【0044】上記一般式(I)又は一般式(II)で表される化合物は塩を形成する場合がある。塩の具体例としては、酸性基が存在する場合には、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩；アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N,N-ビス(ヒドロキシエチル)ビペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、L-グルカミン等のアミンの塩；又はリジン、δ-ヒドロキシリジン、アルギニンなどの塩基性アミノ酸との塩を形成することができる。塩基性基が存在する場合には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸の塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、バラトルエンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸塩、酒石酸、フマル酸、マレイイン酸、リンゴ酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、ケイ皮酸、乳酸、グリコール酸、グルクロン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、サリチル酸等の有機酸との塩；又はアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩を形成することができる。

【0045】本発明の医薬の有効成分としては、上記一般式(I)又は(II)で表される化合物あるいはそれらの塩のほか、それらの溶媒和物又は水和物を用いることができる。また、上記一般式(I)又は(II)で表される化合物は1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、不斉炭素の立体化学についてはそれぞれ独立して(R)体又は(S)体のいずれかをとることができ、該化合物は光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体として存在することがある。本発明の医薬の有効成分としては、純粹な形態の任意の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などのいずれを用いてもよい。さらに、上記一般式(I)又は(II)で表される化合物が二重結合を有する場合には、その配置は(E)配置又は(Z)配置のいずれでもよく、純粹な形態の幾何異性体又はそれらの任意の混合物を本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。また、上記一般式(I)又は(II)で表される化合物は置換基の種類によっては互変異性体として存在する可能性もあるが、本発明の医薬の有効成分としてそれらのいずれを用いてもよい。

【0046】上記一般式(I)又は(II)で表される化

10

合物は、公知の方法によって製造することができる。J<sup>1</sup>がチアゾール誘導体である化合物は、例えば、特開昭62-142168号公報、特開平6-80654号公報、特開平10-195063号公報、国際公開WO96/33181、国際公開WO98/57935などに記載された方法に従って製造することができ、J<sup>1</sup>がキノリン誘導体である化合物は、例えば、特開平7-179426号公報に記載された方法により合成することができる。また、その他の誘導体についても、同様に製造することができる。一般式(II)で表される化合物の具体的な製造方法については、本明細書の実施例及び米国特許出願第09/428,466号明細書に記載されている。

【0047】本発明の医薬の適用対象となる微生物感染症の種類は特に限定されないが、微生物としては細菌が好適な対象であり、本発明の医薬は、例えば、グラム陽性菌又はグラム陰性細菌、あるいは好気性又は嫌気性細菌などによる種々の微生物感染症に適用することができる。本発明の医薬は、抗微生物薬に対して耐性を獲得した緑膿菌、あるいは抗微生物薬に対して感受性の低い緑膿菌による感染症に対して特に好適に適用できる。本発明の医薬は、ヒトを含む哺乳類動物の微生物感染症に適用可能である。

【0048】抗微生物薬としては多様な構造の医薬が知られており、多数の医薬が臨床に供されている。本発明の医薬とともに投与可能な抗微生物薬の種類は特に限定されないが、例えば、ペニシリン(ペナム)系抗生物質、セファロスポリン(セフェム)系抗生物質、オキサセフェム系抗生物質、ベネム系抗生物質、カルバペネム系抗生物質、モノバクタム系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、マクロライド系抗生物質、クロラムフェニコール系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質、グリコペプチド系抗生物質、ホスホマイシン系抗生物質、リンコマイシン系抗生物質、サルファ剤、バラアミノサリチル酸製剤、イソニコチン酸ヒドラジド製剤、及びキノロン系合成抗菌剤などを挙げることができる。もっとも、抗微生物薬はこれらに限定されることはない。1又は2種以上の抗微生物薬と本発明の医薬とを含む医薬組成物を製造する場合にも、上記に例示した抗微生物薬を用いることができる。

【0049】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例により限定されることはない。

例1：2-(2-オキソ-2-3-[ (E)-2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノエチル)ベンゾイックアシッド  
3-[ (E)-2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリン(特開昭62-142168)(500mg、1.8mmol)、ホ

50

モフタル酸無水物(440mg、2.7mmol)をトルエン(10mL)に溶解し、30分間加熱還流した。反応液を冷却後、析出晶を濾取し、白色固体として表題化合物(720mg、91%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.11(2H, s), 7.30-7.54(12H, m), 7.89(1H, d, J=8.3Hz), 7.96(1H, s), 7.99(1H, d, J=7.2Hz), 8.09(1H, s), 10.18(1H, s).

FAB-MS: m/z: 441(MH<sup>+</sup>)

[0050] 例2: 2-(2-オキソ-2-(3-[2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アニリノ)エチル)ベンゾイックアシッド

(A) メチル (E)-3-(3-ニトロフェニル)-2-プロペネート3-ニトロシンナミックアシッド(10.00g、51.8mmol)をメタノール(300mL)に懸濁し、濃硫酸(10mL)を滴下し、モレキュラーシーブスを入れた滴下ロートをつけ脱水しながら6時間加熱還流した。溶媒を溜去後、残渣に水を加え、酢酸エチル抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、白色固体として表題化合物(10.72g、定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 3.84(3H, s), 6.59(1H, d, J=16.1Hz), 7.59(1H, t, J=7.8Hz), 7.73(1H, d, J=16.1Hz), 7.83(1H, d, J=7.8Hz), 8.24(1H, td, J=7.3, 1.5Hz), 8.38(1H, t, J=1.5Hz).

[0051] (B) メチル 3-(3-アミノフェニル)プロバネート

(A) 得られたメチル (E)-3-(3-ニトロフェニル)-2-プロペネート(2.01g、9.70mmol)をメタノール-酢酸エチル(1:1、v/v、500mL)に溶解し、10%バラジウム炭素(0.2g)を加えて、水素気流下(1気圧)室温で24時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を溜去して、淡橙色油状物として表題化合物(1.73g、定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2.59(2H, t, J=7.8Hz), 2.84(2H, t, J=7.8Hz), 3.66(3H, s), 3.66(2H, br), 6.47-6.53(2H, m), 6.58(1H, d, J=7.3Hz), 7.06(1H, td, J=7.8, 2.9Hz).

[0052] (C) メチル 3-{3-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}プロバネート

(B) 得られたメチル 3-(3-アミノフェニル)プロバネート(1.73g、9.65mmol)をクロロホルム(80mL)に溶解して、ジ-tert-ブチ

ル ジカルボネート(3.16g、14.5mmol)を加え、トリエチルアミン(336μl、2.41mmol)を滴下して、室温で21時間攪拌した。TLC上、原料が残存していたため、ジ-tert-ブチルジカルボネート(3.16g、14.5mmol)およびトリエチルアミン(336μl、2.41mmol)を追加して、室温で5時間攪拌した。更に原料が残存していたため、ジ-tert-ブチルジカルボネート(3.16g、14.5mmol)を追加して、室温で17時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1、v/v→クロロホルム)にて精製し、無色油状物として表題化合物(2.34g、86.8%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1.52(9H, s), 2.62(2H, t, J=7.8Hz), 2.92(2H, t, J=7.8Hz), 3.67(3H, s), 6.46(1H, br), 6.87(1H, d, J=7.3Hz), 7.13-7.25(2H, m), 7.26(1H, br).

[0053] (D) tert-ブチル N-[3-(3-アミノ-3-オキソプロビル)フェニル]カルバメート

(C) 得られたメチル 3-{3-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}プロバネート(1.84g、6.59mmol)をメタノール(10mL)に溶解し、アンモニア-メタノール溶液(30mL)を滴下し、室温で18時間攪拌した。TLC上、原料が多く残存していたため、アンモニア-メタノール溶液(100mL)を追加し室温で6時間攪拌した。また原料が残存していたため、濃アンモニア水(28%、50mL)を追加し、更に室温で17時間攪拌した。メタノールを溜去後、酢酸エチル抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、無色油状物として表題化合物(1.60g、91.9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1.51(9H, s), 2.52(2H, t, J=7.8Hz), 2.94(2H, t, J=7.8Hz), 5.44(2H, br), 6.54(1H, br), 6.89(1H, d, J=7.3Hz), 7.10-7.22(2H, m), 7.31(1H, br).

[0054] (E) tert-ブチル N-[3-(3-アミノ-3-チオキソプロビル)フェニル]カルバメート

(D) 得られたtert-ブチル N-[3-(3-アミノ-3-オキソプロビル)フェニル]カルバメート(1.58g、5.98mmol)をTHF(30mL)に溶解し、反応系内を窒素置換した。Lawesson's試薬(1.21g、2.99mmol)を加え、室温で10分間攪拌後、約60°Cにて2時間半加熱

した。溶媒を溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：メタノール=30:1、v/v）にて精製し、淡黄色油状物として表題化合物（1.08g、64.7%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.52 (9H, s), 2.94 (2H, t, J=7.3Hz), 3.08 (2H, t, J=7.8Hz), 6.51 (1H, br), 6.81 (1H, br), 6.92 (1H, d, J=7.8Hz), 7.11 (1H, d, J=8.3Hz), 7.21 (1H, t, J=7.8Hz), 7.35 (2H, br).

[0055] (F) 3-[2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アニリン

(E) で得られたtert-ブチル N-[3-(3-アミノ-3-チオキソプロビル)フェニル]カルバメート(200mg、0.72mmol)をエタノール(5ml)に溶解し、フェナシルプロマイド(142mg、0.72mmol)を加えて、1時間20分間加熱還流した。溶媒を溜去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。これを塩化メチレン(5ml)に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸(5ml)を滴下し、同温にて30分間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製し、黄色油状物として表題化合物(1.4mg、96.9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.06 (2H, t, J=7.8Hz), 3.33 (2H, t, J=7.8Hz), 3.61 (2H, br), 6.52-6.58 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=7.3Hz), 7.08 (1H, t, J=7.3Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 7.41 (2H, t, J=7.8Hz), 7.89 (2H, d, J=7.8Hz).

[0056] (G) 2-(2-オキソ-2-(3-[2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アニリノ)エチル)ベンゾイックアシッド

(F) で得られた3-[2-(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アニリン(1.94mg、0.69mmol)をトルエン(5ml)に溶解し、ホモタリックアンハイドライド(約75%、1.8mg、1.04mmol)を加え、30分間加熱還流した。冷却後、不溶物を濾取し、エーテルにて洗浄して、白色粉末として表題化合物(1.87mg、61.0%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.05 (2H, t, J=7.8Hz), 3.33 (2H, t, J=7.

8Hz), 4.08 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=7.8Hz), 7.20 (1H, t, J=7.8Hz), 7.30-7.45 (7H, m), 7.51 (1H, t d, J=7.3, 1.5Hz), 7.55 (1H, br), 7.88 (1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 7.92-7.96 (2H, m), 10.04 (1H, br), 12.82 (1H, br). FAB/MS: m/z: 443 (MH<sup>+</sup>).

[0057] 例3: (4S, 5S)-5-[(5-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ビリジルアミノ)カルボニル]-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルボキシリックアシッド

(A) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ニコチニックアシッド3,5-ビリジンジカルボキシリックアシッド(5.00g、29.9mmol)をtert-ブタノール(35ml)に懸濁し、トリエチルアミン(8.34ml、59.8mmol)およびジフェニルリン酸アジド(7.10ml、32.9mmol)を滴下し、3時間加熱還流した。氷冷下、反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH>10としてエーテル洗浄した。再び氷冷下1規定塩酸水溶液にてpH約4とし析出物を濾取、水およびエーテルより洗浄して、白色粉末として表題化合物(3.27g、45.9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.49 (9H, s), 8.45 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.83 (1H, br).

[0058] (B) tert-ブチル N-(5-[(メトキシ(メチル)アミノ)カルボニル-3-ビリジル]カルバメート

(A) で得られた5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ニコチニックアシッド(3.25g、3.6mmol)を塩化メチレン(100ml)に懸濁し、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(2.00g、20.5mmol)を加え、氷冷下N,N-ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド(6.95g、27.3mmol)を加え、ジイソプロピルエチルアミン(9.51ml、54.6mmol)を滴下した。同温にて10分間攪拌後、室温で24時間攪拌し、溶媒を溜去した。残渣に水を加えクロロホルム抽出、5%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、淡黄色油状物とアワ状物質の混合物として表題化合物(1.80g、46.9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.53 (9H, s), 3.38 (3H, s), 3.59 (3H, s), 7.27 (1H, br), 8.24 (1H, br), 8.59 (1H, d, J=1.9Hz), 8.64 (1H, d,

$J = 1.9\text{ Hz}$ .

[0059] (C) *tert*-ブチル N-(5-ホルミル-3-ビリジル)カルバメート

(B)で得られた*tert*-ブチル N-(5-[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル-3-ビリジル)カルバメート(1.80g, 6.40mmol)をTHF(20ml)に溶解し、系内を窒素置換した。 $-78^\circ\text{C}$ に冷却後、水素化リチウムアルミニウム(291mg, 7.68mmol)/THF(10ml)懸濁液を30分かけて少しずつ滴下し、同温にて2時間半攪拌後、氷冷にて20分間攪拌した。再び $-78^\circ\text{C}$ に冷却後、5%硫酸水素カリウム水溶液(20ml)を加え、室温まで昇温した。溶媒を溜去後、残渣を酢酸エチル抽出、1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、黄色アワ状物質と油状物との混合物として表題化合物(1.42g, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.55(9H, s), 6.78(1H, br), 8.44(1H, br), 8.69(1H, d,  $J = 1.9\text{ Hz}$ ), 8.75(1H, d,  $J = 1.9\text{ Hz}$ ), 10.10(1H, s).

[0060] (D) 2-(プロモメチル)-4-イソブロビル-1,3-チアゾール

(4-イソブロビル-1,3-チアゾール-2-イル)メタノール(1.55g, 9.86mmol)を塩化メチレン(20ml)に溶解し、トリフェニルホスフィン(3.10g, 11.8mmol)を加え、四臭化炭素(3.92g, 11.8mmol)/塩化メチレン(10ml)溶液を滴下して、室温で30分間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=10:1, v/v)にて精製し、黄色油状物として表題化合物(1.39g, 64.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.30(6H, d,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 3.01-3.15(1H, m), 4.72(2H, s), 6.92(1H, s).

[0061] (E) ジエチル [(4-イソブロビル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル] ホスホネート

(D)で得られた2-(プロモメチル)-4-イソブロビル-1,3-チアゾール(1.39g, 6.31mmol)をトルエン(30ml)に溶解し、亜リン酸トリエチル(1.08ml, 6.31mmol)を滴下し、21時間加熱還流した。一度溶媒を溜去後、残渣を再びトルエン(30ml)に溶解し、亜リン酸トリエチル(1.08ml, 6.31mmol)を滴下し、20時間加熱還流した。亜リン酸トリエチル(1.08ml, 6.31mmol)を追加し、更に10時間加熱還流した。溶媒を溜去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:酢酸エチル=1:1→1:2, v/v)にて精製し、淡黄色油状物と

して表題化合物(1.92g, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.29(6H, d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 1.30(6H, t,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 3.01-3.15(1H, m), 3.61(2H, d,  $J = 21.5\text{ Hz}$ ), 4.11(2H, q,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 4.13(2H, q,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 6.81(1H, s).

[0062] (F) *tert*-ブチル N-5-[(E)-2-(4-イソブロビル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ビリジルカルバメート

(E)で得られたジエチル [(4-イソブロビル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル] ホスホネート(0.87g, 3.14mmol)をメタノール(30ml)に溶解し、(C)で得られた*tert*-ブチル N-(5-ホルミル-3-ビリジル)カルバメート(0.70g, 3.14mmol)/メタノール(10ml)溶液を滴下し、氷冷下ナトリウムメトキサイド(203mg, 3.76mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。ナトリウムメトキサイド(203mg, 3.76mmol)を追加し、5時間室温で攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:酢酸エチル=3:1→2:1, v/v)にて精製し、白色固体として表題化合物(0.82g, 75.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6)$   $\delta$ : 1.33(6H, d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 1.54(9H, s), 3.07-3.20(1H, m), 6.70(1H, s), 6.85(1H, s), 7.33(1H, d,  $J = 6.1\text{ Hz}$ ), 7.39(1H, d,  $J = 16.1\text{ Hz}$ ), 8.29(2H, br), 8.41(1H, s).

[0063] (G) 5-[(E)-2-(4-イソブロビル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ビリジンアミン

(F)で得られた*tert*-ブチル N-5-[(E)-2-(4-イソブロビル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ビリジルカルバメート(153mg, 0.45mmol)を塩化メチレン(5ml)に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸(5ml)を滴下し同温で1時間攪拌後、室温で2時間半攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に水を加え、エーテル洗浄、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてpH約8とし、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、淡黄色固体として表題化合物(72mg, 66.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR(CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.33(6H, d,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 3.06-3.18(1H, m),

3. 74 (2H, br), 6. 84 (1H, s), 7. 09-7. 12 (1H, m), 7. 24-7. 29 (2H, m), 8. 03 (1H, d, J=2. 9Hz), 8. 16 (1H, d, J=1. 5Hz).

[0064] (H) メチル (4S, 5S)-5-[ (5-[(E)-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ビリジルアミノ)カルボニル]-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシレート  
(G) で得られた5-[ (E)-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ビリジンアミン (72mg, 0. 30mmol) を塩化メチレン (5ml) に溶解し、(4S, 5S)-5-(メトキシカルボニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシリックアシッド (90mg, 0. 44mmol) を加え、氷冷下ジイソプロビルエチルアミン (123μl, 0. 71mmol) を滴下し、N, N-ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (90mg, 0. 35mmol) を加え、同温で10分間攪拌後、室温で16時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に水を加え、クロロホルム抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール=20:1, v/v)にて精製し、淡黄色油状物として表題化合物 (78mg, 61. 2%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 34 (6H, d, J=6. 8Hz), 1. 55 (3H, s), 1. 59 (3H, s), 3. 05-3. 20 (1H, m), 3. 89 (3H, s), 4. 87 (1H, d, J=5. 4Hz), 4. 94 (1H, d, J=5. 4Hz), 6. 88 (1H, s), 7. 28 (1H, s), 7. 35-7. 45 (2H, m), 8. 42-8. 65 (3H, m).

[0065] (I) (4S, 5S)-5-[ (5-[(E)-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ビリジルアミノ)カルボニル]-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシリックアシッド

(H) で得られたメチル (4S, 5S)-5-[ (5-[(E)-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-ビリジルアミノ)カルボニル]-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシレート (78mg, 0. 18mmol) をTHF-メタノール (3:1, v/v, 4ml) に溶解し、氷冷下水酸化リチウム-水和物 (8mg, 0. 20mmol)/水 (1ml) 溶液を滴下し、室温で3時間半攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に少量の水を加えエーテル洗浄、1規定塩酸水溶液にてpH約7

10 20

とし、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣にヘキサンを加え、粉末状として濾取し、ヘキサンより洗浄して、淡黄色粉末として表題化合物 (75mg, 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 27 (6H, d, J=6. 8Hz), 1. 45 (6H, s), 2. 99-3. 10 (1H, m), 4. 73-4. 83 (2H, m), 7. 30 (1H, s), 7. 46 (1H, d, J=16. 1Hz), 7. 52 (1H, d, J=16. 1Hz), 8. 39 (1H, s), 8. 63 (1H, s), 8. 71 (1H, s), 10. 64 (1H, br).

E I/MS: m/z: 417 (M<sup>+</sup>).

FAB/MS: m/z: 418 (MH<sup>+</sup>).

[0066] 例4: (4R, 5R)-5-(3-[(E)-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノカルボニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシリックアシッド

(A) (4R, 5R)-5-(メトキシカルボニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシリックアシッド

ジメチル (4R, 5R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4, 5-ジカルボキシレート (1. 10g, 5. 04mmol) をメタノール (30ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5. 0ml, 5. 0mmol) を滴下し、室温で15分間攪拌後、1時間半加熱還流した。冷却後、溶媒を溜去し、残渣に少量の水を加え、エーテル洗浄、1規定塩酸水溶液にてpH約1とした。酢酸エチル抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を溜去して、無色油状物としてジカルボン酸体を含む表題化合物 (0. 74g)を得た。NMRより目的物の換算収量は0. 50g, 48. 6%、ジカルボン酸は0. 24g.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 53 (3H, s), 1. 54 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 4. 77-4. 91 (2H, m), 5. 99 (1H, br).

[0067] (B) メチル (4R, 5R)-5-(3-[(E)-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノカルボニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシレート

3-[(E)-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリン (202mg, 0. 83mmol) を塩化メチレン (10ml) に溶解し、(A) で得られた (4R, 5R)-5-(メトキシカルボニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシリックアシッド (ジカルボン酸を約1/3含む) (338mg, 1. 66mmol)

50

31

を加え、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン（433μl、2.49mmol）を滴下し、N,N-ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド(316mg、1.24mmol)を加えて、同温で10分間攪拌後、室温で13時間半攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に水を加え、クロロホルム抽出、1規定塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール=50:1, v/v)にて精製し、淡黄色油状物として表題化合物(90mg、25.2%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1,) δ: 1.34(6H, d, J=7.3Hz), 1.52(3H, s), 1.55(3H, s), 3.06-3.17(1H, m), 3.87(3H, s), 4.73-4.81(1H, m), 4.84-4.92(1H, m), 6.81(1H, s), 7.23-7.41(4H, m), 7.45-7.51(1H, m), 7.80(1H, s), 8.32(1H, s).

[0068] (C) (4R, 5R)-5-(3-[<sup>(E)</sup>-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノカルボニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシックアシッド

(B) で得られたメチル(4R, 5R)-5-(3-[<sup>(E)</sup>-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノカルボニル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボキシレート(90mg、0.21mmol)をTHF-メタノール(3:1, v/v, 4ml)に溶解し、氷冷下水酸化リチウム一水和物(9mg、0.23mmol)/水(1ml)溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に少量の水を加え、エーテル洗浄、1規定塩酸水溶液にてpH約1とし、酢酸エチル抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣にヘキサンを加え、粉末状として濾取し、ヘキサンより洗浄して、淡黄色粉末として表題化合物(58mg、67.4%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1,) δ: 1.34(6H, d, J=6.8Hz), 1.59(3H, s), 1.61(3H, s), 3.08-3.20(1H, m), 4.59(1H, s), 4.75(1H, s), 6.85(1H, s), 7.17(1H, br), 7.32-7.45(3H, m), 7.48-7.58(1H, m), 7.80(1H, s), 8.45(1H, s).

EI/MS: m/z: 416(M<sup>+</sup>).

FAB/MS: m/z: 417(MH<sup>+</sup>).

[0069] 例5: 4-(3-[<sup>(E)</sup>-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-

10

20

30

40

50

エテニル]アニリノ)カルボニル)-3-フロイックアシッド

(A) 4-(メトキシカルボニル)-3-フロイックアシッド

市販のジメチル 3, 4-フランジカルボキシレート(504.1mg)のメタノール溶液(3ml)に、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液(3.01ml)を加え、同温にて3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に水を加え、ジエチルエーテルにて洗浄した。

水層を1N塩酸を用いて酸性とし、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して4-(メトキシカルボニル)-3-フロイックアシッド(379.8mg、82%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1,) δ: 4.01(3H, s), 8.13(1H, d, J=2.0Hz), 8.25(1H, d, J=2.0Hz).

[0070] (B) メチル 4-(3-[<sup>(E)</sup>-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノカルボニル)-3-フロエート

4-(メトキシカルボニル)-3-フロイックアシッド(101.1mg)および3-[<sup>(E)</sup>-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリン(132.0mg)の塩化メチレン溶液(5ml)に、室温にてジシクロヘキシルカルボジイミド(122.6mg)およびN,N-ジメチルアミノビリジン(72.6mg)を加え、同温にて18時間攪拌した。不溶物をろ去後、溶媒を留去して得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、不溶物をろ去した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール=99:1, v/v)で精製し、メチル4-(3-[<sup>(E)</sup>-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノカルボニル)-3-フロエート(165.3mg、77%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1,) δ: 1.34(6H, d, J=6.8Hz), 3.12(1H, quint, J=6.8Hz), 3.99(3H, s), 6.81(1H, s), 7.20-7.30(1H, m), 7.30-7.40(3H, m), 7.77(1H, d, J=7.8Hz), 7.91(1H, s), 8.14(1H, d, J=2.0Hz), 8.28(1H, d, J=2.0Hz).

[0071] (C) 4-(3-[<sup>(E)</sup>-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノ)カルボニル)-3-フロイックアシッドメチル 4-(3-[<sup>(E)</sup>-2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]アニリノカルボニル)-3-フロエート(162.

1 mg) のメタノール (2 mL) - THF (1. 5 mL) 混合溶液に、室温にて水酸化リチウム 1 水和物 (19. 3 mg) の水溶液 (0. 6 mL) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に 1 N 塩酸 (0. 46 mL) を加え、1 N 水酸化ナトリウム水溶液にて中和後、クロロホルムならびに酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をジエチルエーテルを用いてろ取りし、4-(3-((E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エチニル)アニノ)カルボニル) - 3-フロイックアシッド (11. 6. 1 mg, 74%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 27 (6H, d, J = 6. 8 Hz), 3. 05 (1H, quint, J = 6. 8 Hz), 7. 25 (1H, s), 7. 35-7. 45 (4H, m), 7. 62 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 94 (1H, s), 8. 20-8. 35 (2H, m).

FAB-MS: m/z: 383 (MH<sup>+</sup>).

元素分析 (C, H, N, O, S · H<sub>2</sub>Oとして): 計算値: C, 59. 99; H, 5. 03; N, 7. 00.

実測値: C, 60. 26; H, 4. 68; N, 6. 88.

**[0072] 例6: 1-シクロプロビル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシリックアシッド**

(A) エチル 1-シクロプロビル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート

(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メタノール (特開平6-80654) (95 mg, 0. 60 mmol) を DMF (1. 5 mL) に溶解し、1, 8-クラウン-6 (174 mg)、水素化ナトリウム (95%, 17 mg) を加え、窒素雰囲気下 10 分間攪拌した。エチル 1-シクロプロビル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート (150 mg) を加え、80°Cで 2 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチル-1 規定塩酸に分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物にエーテルを加え、得られる粉末を濾取し、白色粉末として表題化合物 (175 mg, 80%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 08 (4H, m), 1. 31 (6H, d, J = 6. 8 Hz), 1. 40 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 3. 11 (1H, m), 3. 36 (1H, m), 4. 38 (2H, q, J = 7. 3 Hz), 5. 57 (2H, s), 6. 91 (1H, s), 7. 58 (1H, t, J = 6. 8 Hz), 8. 16 (1H, d, J = 10. 2 Hz), 8. 53 (1H,

s).

[0073] (B) 1-シクロプロビル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシリックアシッド

(A) 得られたエチル 1-シクロプロビル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート (40 mg, 0. 09 mmol) を酢酸 (1 mL) - 硫酸 (1 mL) に溶解し、130°Cで 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-氷水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1, v/v) で精製し、白色粉末として表題化合物 (37 mg, 99%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, -CD<sub>3</sub>OD) δ: 1. 19 (2H, m), 1. 34 (6H, d, J = 7. 3 Hz), 1. 47 (2H, m), 3. 14 (1H, m), 3. 69 (1H, m), 5. 63 (2H, s), 7. 12 (1H, s), 7. 86 (1H, t, J = 6. 8 Hz), 8. 10 (1H, d, J = 10. 8 Hz), 8. 84 (1H, s).

FAB-MS: m/z: 403 (MH<sup>+</sup>)

**[0074] 例7: 1-シクロプロビル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-1, 4-ジヒドロ-4-キノリン**

(A) 1-シクロプロビル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

1-シクロプロビル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸 (100. 3 mg, 0. 38 mmol) のジメチルホルムアミド懸濁液 (2 mL) に、窒素気流下 0°Cにてエチルクロロホルムエート (54. 0 μL, 0. 57 mmol) およびトリエチルアミン (79. 1 μL, 0. 57 mmol) を加え、同温にて 1 時間、室温にて 30 分間、さらに 0°Cにて 30 分間攪拌した後、アンモニア水 (70 μL) を加え一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (99. 2 mg, 99. 3%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 15-1. 25 (2H, m), 1. 35-1. 45 (2H, m), 3. 45-3. 55 (1H, m), 5. 72 (1H, br s), 7. 81 (1H, dd, J = 11. 2, 6. 3 Hz), 8. 28 (1H, dd, J = 10. 3, 8. 8 Hz), 8. 89 (1H, s), 9. 52 (1H, br s).

[0075] (B) 1-シクロプロビル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボニトリル

ジメチルホルムアミド(61. 9 μl、0. 79 mmol)のアセトニトリル溶液(1ml)に、氷冷下オキザリルクロリド(63. 4 μl、0. 72 mmol)を加え、同温にて15分間攪拌した後、1-シクロプロビル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド(96. 0 mg、0. 36 mmol)のアセトニトリル懸濁液(2ml)を加え、同温にて5分間攪拌した。これにビリジン(0. 118 ml、1. 44 mmol)を加え、同温にて10分間、室温にて20分間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物に酢酸エチルを加え、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して標記化合物(71. 0 mg、79. 4%)を無色固体物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1. 10-1. 20(2H, m)、1. 35-1. 45(2H, m)、3. 45-3. 55(1H, m)、7. 78(1H, dd, J=11. 2, 6. 3 Hz)、8. 16(1H, s)、8. 20(1H, dd, J=10. 0, 8. 8 Hz).

[0076] (C) 1-シクロプロビル-6-フルオロ-7-[ (4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボニトリル

水素化ナトリウム(13. 4 mg、0. 34 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、窒素気流下室温にて18-クラウン-6(81. 2 mg、0. 31 mmol)および4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イルメタノール(43. 9 mg、0. 28 mmol)を加え、同温にて15分間攪拌した。反応液に1-シクロプロビル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボニトリル(68. 8 mg、0. 28 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(3ml)を加え、同温にて1. 5時間攪拌した。酢酸エチル、1規定塩酸(0. 335 ml)および水を加え、分配。酢酸エチル層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール=99:1)にて精製し、標記化合物(77. 6 mg、72. 4%)を淡黄色固体物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1. 05-1. 10(2H, m)、1. 31(6H, d, J=7. 1 Hz)、1. 35-1. 45(2H, m)、3. 05-3. 15(1H, m)、3. 35-3. 45(1H, m)、5. 59(2H, s)、6. 98(1H, s)、7. 63(1H, d, J=6. 6 Hz)、8. 07(1H, d,

J=10. 5 Hz)、8. 08(1H, s).

[0077] (D) 1-シクロプロビル-6-フルオロ-7-[ (4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ]-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-1, 4-ジヒドロ-4-キノリノン

塩化アルミニウム(41. 0 mg、0. 30 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(2ml)に、氷冷下アジ化ナトリウム(66. 6 mg、1. 02 mmol)を加え、室温にて20分間攪拌した。次いで、1-シクロプロビル-6-フルオロ-7-[ (4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボニトリル(39. 3 mg、0. 10 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(2ml)を加え、85-90°Cにて1日間攪拌した。氷水-1規定塩酸(1. 1 ml)に反応液を注ぎ、室温にて30分間攪拌した。析出物を濾取、水および少量のエタノールで洗浄後に乾燥し、標記化合物(13. 2 mg)を無色固体物として得た。さらに母液を1規定水酸化ナトリウム水溶液にてpH 4とし、析出物を濾取、水および少量のエタノールで洗浄後に乾燥し、標記化合物(15. 9 mg、合計66. 6%)を無色固体物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 10-1. 20(2H, m)、1. 26(6H, d, J=6. 8 Hz)、1. 30-1. 40(2H, m)、3. 00-3. 15(1H, m)、3. 65-3. 75(1H, m)、5. 77(2H, s)、7. 39(1H, s)、7. 92(1H, d, J=7. 3 Hz)、8. 03(1H, d, J=11. 2 Hz)、8. 79(1H, s). FAB-MS: m/z: 427(MH<sup>+</sup>)

[0078] 試験例: 多剤耐性緑膿菌に対する抗微生物剤との併用効果

多剤耐性緑膿菌として、薬剤排出ポンプ高発現株である緑膿菌PAM1723株を使用した。併用抗菌薬としてキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシン(LVFX)あるいはモノバクタム系抗生物質であるアズトレオナム(AZT)を供試した。表4に示す化合物について、前述抗菌薬のPAM1723株に対する最小発育阻止濃度の1/4及び1/8以下の濃度と併用した際に、抗菌活性を増強するのに必要な各化合物の最低濃度(μg/ml)を測定した。表中の数値は最小発育阻止濃度の1/8以下の濃度と併用した際に、抗菌活性を増強するのに必要な各化合物の最低濃度(μg/ml)として示した。レボフロキサシンについては7. 5時間併用時の効果を、また、アズトレオナムについては18時間併用時の効果を示した。培地はミューラーヒントンプロス(MHB, Difco)を用い、接種菌量は1×10<sup>5</sup> CFU/mlとした。菌の濁度を光学的に経時的に測定し、また、肉眼にて培地の渦りを確認することによりその効果を判定した。

【0079】

\* \* 【表4】

実施例No.	MOLSTRUCTURE	LVFX併用	AZT併用
1		<=0.63	1.25
2		20	2.5
3		20	40
4		10	20
5		<=0.63	1.25
6		20	10
7		1.25	10

【0080】実施例1

## (1) ファーマコフォアの算出

表4に示すそれぞれの化合物についてCATALYST™のコンホメーションサーチ機能を用い、発生させるコンホメーションのエネルギーの許容範囲を20kcal/mol、最大コンホメーション数250とし、Best Qualityで計算した。次に発生させたコンホメーション全てを化合物情報に登録した。これらすべての化合物を使用し、CATALYST™のファーマコフォア(Hypothesis)発生機能の一つであるCATALYST/HipHopを用い、ファーマコフォアを算出した。得られた結果のうち、最も妥当性の高いものを選出した。

【0081】得られたファーマコフォアを図1に示した。図中の各サイトは中心より半径1.7 Åの球として表示している。ただし、サイト1及び4に関しての許容範囲はそれとの中心より半径(Tolerance)2 Åの球である。また、得られたファーマコフォアにすべての化合物を重ね合わせた結果を図2に示した。化合物の重ねあわせはCATALYST™のCompare/Fit機能を用いて行った。図2中、水素原子は表示していない。また、図中、球の部分にあたる範囲がそれ

は半径1.7 Åの球として示してある(実際の許容範囲30は2 Åの半径の球である)。また、図3ないし図9には、それぞれの化合物がどのように本ファーマコフォアに重なり合うかを示した。

【0082】(2) ファーマコフォアに化合物が適合するか否かの確認

このファーマコフォアに化合物が適合するか否かの確認は、以下のように行なうことができる。化合物のコンホメーションを例えばCATALYST™、CHARMM、MMFF等の分子力場法、及びMOPAC等の分子軌道法プログラム(これらは一例であり、これらのプログラムに限定されることはない)を用いて算出する。それぞれのコンホメーションをCATALYST™等のプログラムを用いて、またはマニュアルで個々にファーマコフォアに重ね合わせる。上記の4つのサイトをその部分構造が占有する化合物、又は4つのサイトにその部分構造が触れる化合物は、ファーマコフォアに適合する化合物とみなすことができ、緑膿菌薬剤排出ポンプ阻害活性を有する化合物であると判定できる。より具体的には、化合物がファーマコフォアに重ね合わされた時、それとのサイトに対して、そのサイトのFeatureに一致する部分構造中の構成原子がそのサイトから0.5~3 Å以内に入る場合、より好ましくはサ

イト1及びサイト4については2 Å、サイト2及びサイト3については1.7 Å以内の許容範囲(Tolerance)に入る場合、その化合物はファーマコフォアに適合する判定される。

【0083】例えば、図3～7及び図9に示したように、それぞれの化合物の部分構造は各サイトの中心から1.7 Åの半径で発生させた球内を占有しており、上記の許容範囲を満足している。また、図8に示した化合物はサイト2及びサイト3に関してその部分構造が各サイトの中心から1.7 Åの半径で発生させた球内に入っている。従って、上記の許容範囲を満足すると判定される。

【図面の簡単な説明】

【図1】 CATALYST™のファーマコフォア(Hypothesis)発生機能の一つであるCATALYST/HipHopを用い、表4に示す化合物からファーマコフォアを算出し、\*

\*得られた結果のうち最も妥当性の高いファーマコフォアを示した図である。

【図2】 図1に示したファーマコフォアに表4に示すすべての化合物を重ね合わせた結果を示した図である。

【図3】 例1の化合物を図1に示したファーマコフォアに重ね合わせた結果を示した図である。

【図4】 例2の化合物を図1に示したファーマコフォアに重ね合わせた結果を示した図である。

【図5】 例3の化合物を図1に示したファーマコフォアに重ね合わせた結果を示した図である。

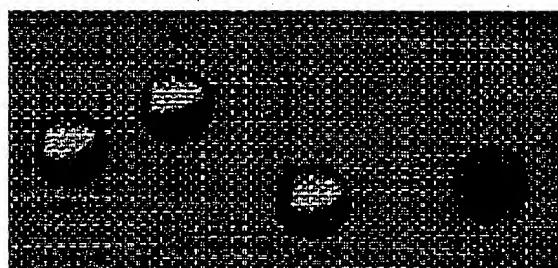
【図6】 例4の化合物を図1に示したファーマコフォアに重ね合わせた結果を示した図である。

【図7】 例5の化合物を図1に示したファーマコフォアに重ね合わせた結果を示した図である。

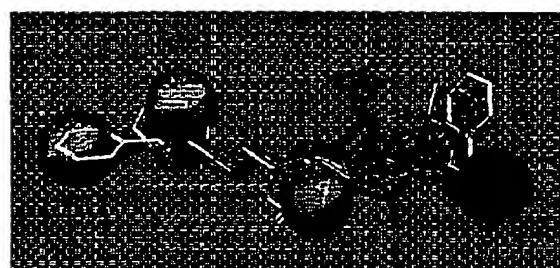
【図8】 例6の化合物を図1に示したファーマコフォアに重ね合わせた結果を示した図である。

【図9】 例7の化合物を図1に示したファーマコフォアに重ね合わせた結果を示した図である。

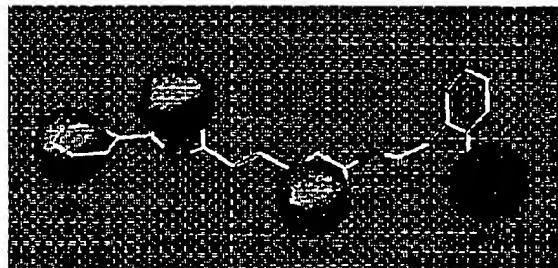
【図1】



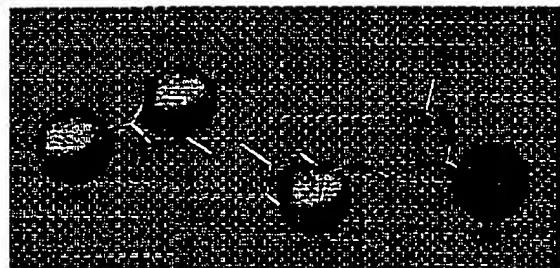
【図2】



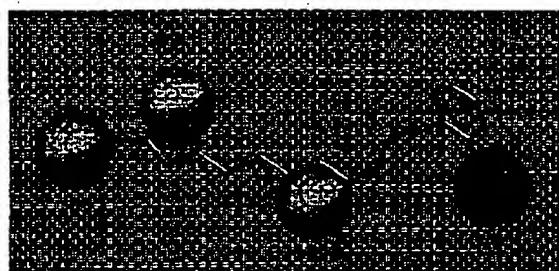
【図3】



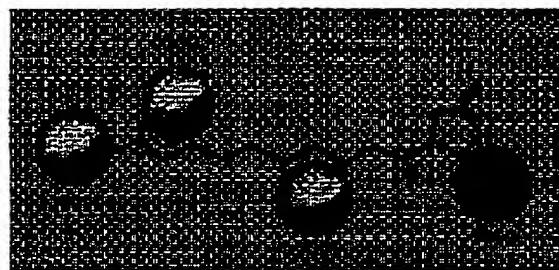
【図5】



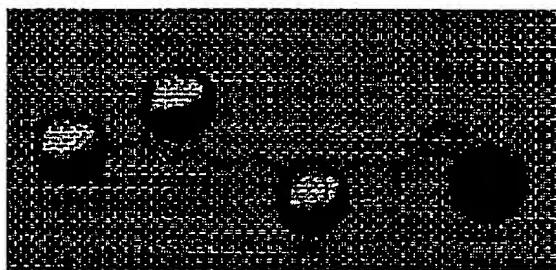
【図4】



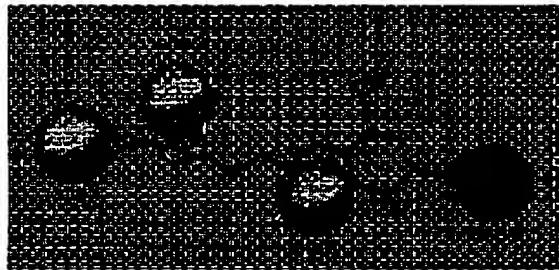
【図6】



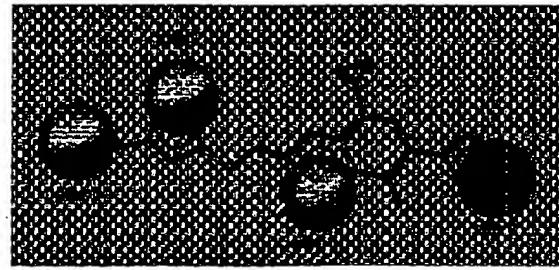
【図7】



【図8】



【図9】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	マーク(参考)
A 61 P 31/04		A 61 P 31/04	
C 07 D 417/12		C 07 D 417/12	
417/14		417/14	
G 01 N 33/15		G 01 N 33/15	Z
33/50		33/50	Z
G 06 F 17/30	1 7 0	G 06 F 17/30	1 7 0 F

F ターム(参考) 2G045 AA40 CB21 DA77 JA01  
4C033 AD06 AD17 AD20  
4C063 AA01 AA03 BB08 BB09 CC62  
CC75 CC81 DD12 DD14 DD62  
EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA02  
GA07 GA08 GA10 NA05 NA12  
NA14 ZB35 ZC75  
5B075 ND03 ND20 ND34 UU18